



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Esofagite Eosinofílica

Alexandre Gomes Canarias

MAIO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Esofagite Eosinofílica

Alexandre Gomes Canarias

Orientado por:

Dr. Marco Simão

MAIO'2018

RESUMO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma entidade clínica e histopatológica, cuja incidência e prevalência tem aumentado nos últimos anos, em parte pelo facto de existir mais informação e os médicos estarem mais sensibilizados para o reconhecimento desta patologia. A EoE apresenta-se, frequentemente, com sintomas semelhantes aos da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo muitas vezes, por esse motivo, subestimada. Pensa-se que a EoE seja resultado de uma resposta imunomediada a certos alimentos, caracterizando-se por um processo inflamatório com eosinofilia confinada ao esófago no exame histológico. É necessária a realização de endoscopia com biópsias para diagnóstico e controlo da resposta à terapêutica instituída que, por sua vez, se realiza através de intervenções na dieta, por meio de terapêutica farmacológica e, em casos mais graves, com dilatação através da endoscopia. A falha ou atraso no reconhecimento da EoE pode ter consequências deletérias, como estenoses e diminuição da complacência do esófago, tendo um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: Atopia, biópsia, corticóides, disfagia, dieta, DRGE, disfagia, endoscopia, eosinofílico, esofagite, estenose, IBP's, impactação.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a clinical and histopathological entity whose incidence and prevalence has increased in recent years, in part because physicians are more aware and there is more information about this pathology. EoE often presents with symptoms similar to gastroesophageal reflux disease (GERD), and is therefore often underestimated. EoE is thought to be the result of an immune-mediated response to certain foods, characterized by an inflammatory process with eosinophilia confined to the esophagus on histological examination. Endoscopy with biopsies is necessary for diagnosis and control of the response to the therapy instituted. This is done through dietary interventions, through pharmacological therapy and, in more severe cases, with dilation through endoscopy. Failure or delay in recognition of EoE may have deleterious consequences, such as stenosis and decreased complacency of the esophagus, with a negative impact on the quality of life of these patients.

Keywords: Atopy, biopsy, corticoids, dysphagia, diet, GERD, dysphagia, endoscopy, eosinophilic, esophagitis, stenosis, impaction, PPI's.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

Introdução.....	6
Etiologia e Epidemiologia.....	6
História natural.....	8
Fisiopatologia.....	9
Manifestações clínicas.....	10
Diagnóstico.....	12
Tratamento.....	16
Conclusões.....	20
Agradecimentos.....	21
Referências bibliográficas.....	21

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma entidade clínica recentemente reconhecida que, atualmente, é definida como uma patologia crónica do esófago, de etiologia imunoalérgica, caracterizada por um processo inflamatório da parede do esófago, com sintomatologia relacionada com disfunção esofágica e achados histológicos de inflamação com predomínio de eosinófilos ^[1,2]. O papel da otorrinolaringologia (ORL) no reconhecimento e manejo desta doença tem vindo a alargar-se, uma vez que a EoE é uma entidade: cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar nos últimos anos; é a segunda causa mais frequente de esofagite crónica, a seguir à doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), sendo a primeira causa de disfagia e impactação alimentar em crianças e jovens adultos; tem sintomatologia semelhante à DRGE e refluxo faringolaríngeo; apresenta sintomas associados frequentes como tosse, rouquidão e disfonia; pode estar associada a casos de patologias ORL, como laringite, disfonia e tosse crónica, refratárias ao tratamento; constitui, a longo prazo, uma causa de estenose esofágica e morbilidade, se não diagnosticada e tratada precocemente ^[2,3,4]. Verificou-se também que crianças com EoE apresentavam mais cirurgias realizadas pela especialidade de ORL ^[5].

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A etiologia da EoE ainda se encontra por esclarecer. Atualmente, estipula-se que a EoE resulte de um processo inflamatório, imunomediado, em resposta a alimentos ou aeroalergénios específicos ^[2,3,6,7]. Quando foi descrita pela primeira vez, pensava-se que a DRGE estava na base da EoE, mas estudos realizados ao longo dos últimos anos têm vindo a refutar esta hipótese. Existe uma forte associação entre a EoE e outras patologias com um fundo atópico, nomeadamente asma, rinite e eczema atópico. Existem relatos de casos clínicos de doentes com antecedentes de sensibilização a pólenes e alergia respiratória, que apresentam agravamento da EoE aquando da época polínica ^[7]. Estima-se que 28-86% dos adultos e 42-93% das crianças com EoE tenham pelo menos uma outra doença alérgica ^[6]. Alguns estudos relatam uma associação entre a EoE e outras doenças, nomeadamente rinossinusite crónica, doenças do tecido conjuntivo e doença celíaca, apesar da força desta associação ainda não se encontrar validada ^[8]. No entanto, apesar de se ter excluído a DRGE como a força motriz por trás

da EoE, muitas vezes estas patologias sobrepõem-se e têm características (sintomas, alterações nos exames complementares de diagnóstico, progressão da doença) muito semelhantes, tornando um desafio a sua distinção.

Existe também um potencial componente genético, uma vez que a EoE é muito mais frequente em caucasianos e existem muitos casos familiares. Todavia, apesar do relato da existência destes casos, o locus exato que determina a suscetibilidade genética é desconhecido e a doença tem características clínicas e patológicas semelhantes aos casos não familiares [2,7].

Como já referido, através de uma coorte realizada em crianças com diagnóstico de EoE no *Children's Hospital of Wisconsin*, apesar de não se ter chegado a uma justificação plausível, concluiu-se que cerca de um terço dessas crianças, antes de terem um diagnóstico estabelecido de EoE, já tinham sido submetidas a mais intervenções cirúrgicas da área de ORL em relação às que não tinham EoE. As cirurgias mais frequentes eram miringotomia bilateral com colocação de tubo (20%), adenoidectomia (18.5%) e amigdalectomia (14.1%) [5].

A verdadeira epidemiologia da EoE é ainda incerta. De acordo com alguns estudos, a prevalência desta patologia nos Estados Unidos da América e Europa, registada em 2014, é de 43 a 100 por cada 100.000 habitantes. Um estudo realizado por Lucendo et al., em Espanha, reportou uma prevalência de aproximadamente 45 por cada 100.000 habitantes, constatando também que existe um atraso no diagnóstico de 4.5 anos nos adultos e 2.3 anos em crianças, a partir do momento em que começam os primeiros sintomas. Relativamente à incidência, a maioria das publicações mencionam valores de 6 a 13 casos por cada 100.000 habitantes (6.4 no estudo de Lucendo et al.) [2]. Tem-se verificado um aumento da incidência e da prevalência desta doença, mas não se sabe ao certo se isto reflete um real aumento do número de casos, ou apenas o facto de haver uma maior consciência em relação a esta entidade. Existem outras hipóteses que podem justificar este aumento, como uma exposição diminuída a antigénios do meio ambiente em países desenvolvidos, a erradicação da *Helicobacter pylori* (foi demonstrada uma relação inversa entre a presença da *H. pylori* e infiltração eosinofílica), utilização de antibióticos nos primeiros anos de vida e a associação entre EoE, doenças do tecido conjuntivo e outras doenças autoimunes [2,6].

A EoE é mais prevalente no sexo masculino, tanto nos doentes em idade adulta (3 em cada 4), como nos doentes em idade pediátrica (2 em cada 3), e a maior parte dos indivíduos afetados são caucasianos (segundo alguns estudos, em mais de 90% dos casos). Indivíduos em todas as faixas etárias podem apresentar-se com EoE, sendo que, nos adultos, esta é mais frequente entre a terceira e quarta décadas de vida e, nas crianças, entre os cinco e os dez anos de idade ^[6,7].

HISTÓRIA NATURAL

Ainda existem poucos estudos acerca do prognóstico a longo prazo da EoE. A inflamação crónica que se verifica nesta patologia é responsável por um processo de remodelação irreversível, com evolução para fibrose, originando anéis, estenose e dismotilidade esofágicos, por vezes com necessidade de dilatações para alívio sintomático ^[7]. As estenoses são reportadas em 30-80% dos casos, com uma diminuição da complacência da parede esofágica em cerca de 70% dos doentes, sendo estas as causas subjacentes de disfagia e impactação alimentar ^[2].

Ao contrário do que acontece na DRGE, a EoE, mesmo nas suas formas mais graves, parece não estar associada a um risco aumentado de malignidade, não existindo relatos de metaplasia celular. No entanto, como se trata de uma patologia recentemente reconhecida, ainda se recomenda uma vigilância apertada até que mais estudos confirmem o baixo risco de desenvolvimento de neoplasias malignas. Não parece, da mesma forma, haver progressão de EoE para outras doenças gastrointestinais, ou mortes associadas a esta doença ^[3,6,7].

Do ponto de vista sintomático, num seguimento com a duração de 7 anos em doentes com EoE, verificou-se que uma proporção significativa manteve a disfagia e apresentou pelo menos um episódio de impactação alimentar. A atividade da doença mostrou-se altamente variável, independentemente da terapêutica instituída, existindo ainda evidência de remissões espontâneas em adultos e crianças. É frequente a recorrência da doença após a suspensão da terapêutica instituída ^[6].

Dois fatores foram identificados, até à data, como preditores de evolução da doença. São estes a eosinofilia periférica, que parece associar-se a um número maior de episódios de disfagia no adulto e, nas crianças, a associação da sensibilização a

alergénios alimentares a uma resposta menos favorável ao tratamento com corticóides [6].

FISIOPATOLOGIA

Como já referido, a etiologia da EoE não está bem esclarecida. De acordo com a hipótese mais aceite atualmente, a inflamação alérgica caracteriza-se pela ativação de células Th2, responsáveis pela produção de interleucinas (IL), como a IL-4, IL-5 e IL-13, com a contribuição de uma via mediada por imunoglobulina do tipo E (IgE) e outros mediadores (como a eotaxina-3), que por sua vez contribuem para o recrutamento, maturação e ativação de células efetoras, como os eosinófilos e mastócitos. O papel do esófago neste processo de sensibilização é ainda desconhecido.

A IL-5 é a citocina mais específica para o eosinófilo, contribuindo para o seu crescimento, diferenciação, ativação, sobrevivência e maturação. A IL-13 é uma interleucina menos específica, estando implicada na resposta atópica a um nível sistémico – eosinofilia local e sistémica, hiperprodução de muco, aumento da reatividade das vias aéreas superiores – contribuindo para o desenvolvimento de patologias como asma, rinite alérgica e eczema atópico, por exemplo. O gene da IL-13 localiza-se no cromossoma X, o que poderá justificar a maior prevalência da EoE no sexo masculino.

Tanto os mastócitos como os eosinófilos libertam mediadores que induzem a contração do músculo liso e aumentam a permeabilidade vascular, libertando também leucotrienos e TGF- β que levam ao recrutamento de células inflamatórias e consequente fibrose tecidual (Figura 1) [3, 6].

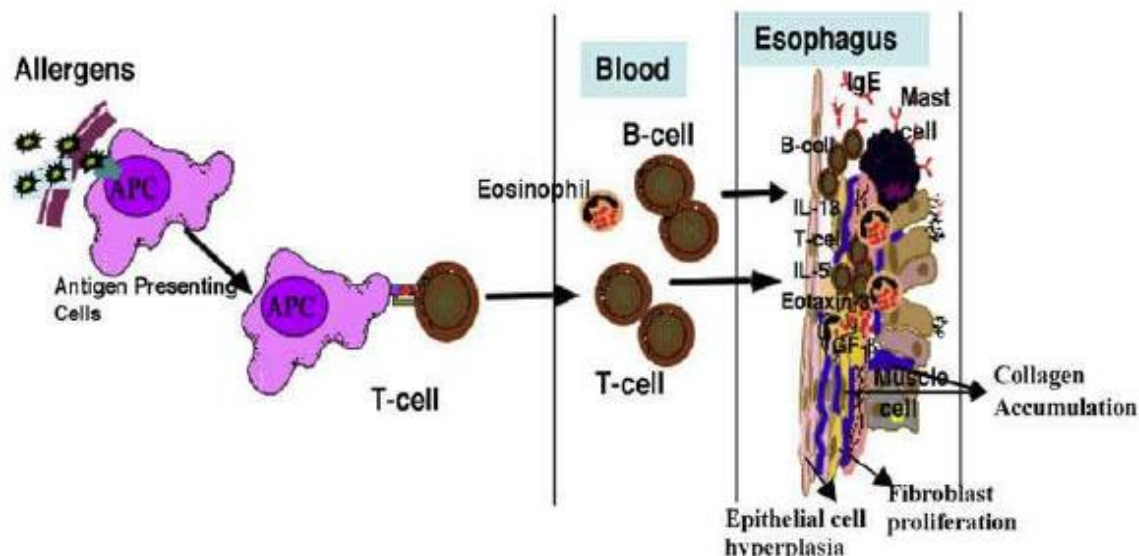


Figura 1. Patogênese sugerida da EoE ^[3]. Os alérgenos são fagocitados pelas células apresentadoras de antígenos (APC's), sendo, posteriormente, apresentados a uma célula T, que induz uma resposta mediada por IgE e por células Th2. As células B que foram ativadas produzem anticorpos que se ligam aos mastócitos através da via mediada por IgE e as células T produzem citocinas que atraem eosinófilos para o lúmen do esôfago através da via não mediada por IgE. Quando um antígeno é encontrado dá-se a desgranulação dos eosinófilos e dos mastócitos, aumentando a inflamação e permeabilidade vascular, provocando assim o influxo de outras células inflamatórias. Uma vez estabelecida a reação inflamatória, a ação da eotaxina-3 (uma citocina) e do TGF- β leva a hiperplasia epitelial e fibrose, sendo esta reação perpetuada até que uma intervenção seja efetuada. (Fonte: Coughlin et al. *Eosinophilic esophagitis*. 2011 ^[3].)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da EoE são diversificados, variam com a idade e podem ser muito semelhantes aos da DRGE. Em adultos e adolescentes as manifestações clínicas mais frequentes são disfagia intermitente, obstrução alimentar e dor torácica, enquanto que em crianças os sintomas mais frequentes são dor abdominal e dificuldades na alimentação ^[2,3,6,7]. O Quadro 1 em anexo apresenta detalhadamente os sintomas de acordo com a faixa etária.

Manifestações clínicas nos adultos

A disfagia para alimentos sólidos é a queixa mais comum no adolescente e no adulto. A obstrução alimentar é frequente e a dismotilidade esofágica também pode ocorrer, sugerindo o envolvimento da camada muscular da parede do esôfago.

Particularmente nos adolescentes e jovens adultos, um episódio de impactação alimentar grave, que requer intervenção endoscópica para extração do alimento, constitui uma apresentação frequente que deve levantar suspeita de EoE ^[2,3,6].

Manifestações clínicas nas crianças

Nas crianças, os sintomas também diferem de acordo com a idade em que se encontram. Por exemplo, nas crianças em idade escolar, os sintomas mais prevalentes são vômitos, dor abdominal e regurgitação. Já as crianças mais novas (com idade inferior a 2 anos), apresentam predominantemente recusa ou intolerância alimentar e má progressão estatuto-ponderal.

Um estudo apresentado por Otteson et al., demonstrou que uma grande percentagem de crianças apresentava sintomas que correspondiam a queixas frequentes em doentes que recorrem à especialidade de ORL, nomeadamente tosse (46%), disfonia (38%) e rouquidão (28%) ^[2].

Certos pormenores da história clínica podem ajudar a orientar o diagnóstico. No caso das crianças, os pais podem relatar que estas demoram muito tempo a comer ou elaboram bolas a partir dos alimentos. No caso dos adultos, relatos de episódios de impactação alimentar transitória com alimentos moles e em pouca quantidade, que resolvem espontaneamente, podem aumentar a suspeita de EoE. Não é infrequente estes doentes auxiliarem o processo de deglutição, por exemplo, através da ingestão de bebidas carbonatadas e evicção de alimentos granulados, verificando-se, também, o aumento do tempo de mastigação. As alterações comportamentais que os doentes com EoE adotam, nomeadamente posturais e dietéticas, reflete o receio destes episódios de impactação alimentar (o que muitas vezes é referido como a maior preocupação destes doentes) e o impacto social que esta patologia representa ^[2].

O exame objetivo, na maioria dos doentes, não apresenta alterações.

	LACTENTES	CRIANÇAS	ADOLESCENTES	ADULTOS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Recusa ou intolerância alimentar • Irritabilidade • Vômitos • Má progressão estatuto-ponderal 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Vômitos • Sintomas de DRGE • Disfagia • Aversão a comida/dieta limitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Impacto alimentar • Náuseas • Sintomas de DRGE • Dieta limitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia intermitente • Impactação alimentar

Quadro 1. Principais sintomas da EoE de acordo com a faixa etária. (Adaptado de: Couto et al. *Esofagite eosinofílica*. 2011 ^[6].)

DIAGNÓSTICO

Uma vez que não existem marcadores de EoE, o seu diagnóstico exige uma alta suspeição clínica, assentando em critérios clínicos, histológicos e na exclusão de outras patologias que possam causar infiltração eosinofílica no esófago (ver Diagnóstico diferencial). Vários conjuntos de critérios têm sido propostos para o diagnóstico de EoE. A título de exemplo, apresentam-se os critérios do *First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS)*, que consistem em quatro condições que devem estar presentes para o diagnóstico de EoE: presença de um quadro clínico sugestivo de EoE (ver Manifestações Clínicas), exclusão de DRGE, eosinofilia no epitélio esofágico e ausência de eosinofilia noutros segmentos do tubo digestivo ^[7].

Exames complementares de diagnóstico

A endoscopia digestiva alta (EDA) é um exame complementar imprescindível. Além do seu papel diagnóstico, quando combinada com realização de biópsias permite verificar a resposta terapêutica e confirmar a remissão da doença, documentar e dilatar estenoses e avaliar a recorrência de sintomas. Não há achados patognomónicos de EoE na endoscopia e muitas das alterações frequentemente encontradas também estão presentes na DRGE. Adicionalmente, até 30% das crianças e 7% dos adultos apresentarão mucosa esofágica sem alterações ^[3], o que torna imprescindível a realização de biópsias mesmo em áreas com mucosa aparentemente normal, para confirmação histológica. A EDA pode apresentar alterações inespecíficas, como edema,

eritema e friabilidade, assim como alterações mais sugestivas de EoE, como mucosa em “papel crepe”, presença de anéis concêntricos (traquealização/felinização esofágica), perda da vascularização normal do esôfago, estrias lineares, lacerações, nódulos, placas brancas/exsudados punctiformes esbranquiçados, estenose e diminuição do calibre do esôfago (Figuras 2 e 3) [2,3,7].

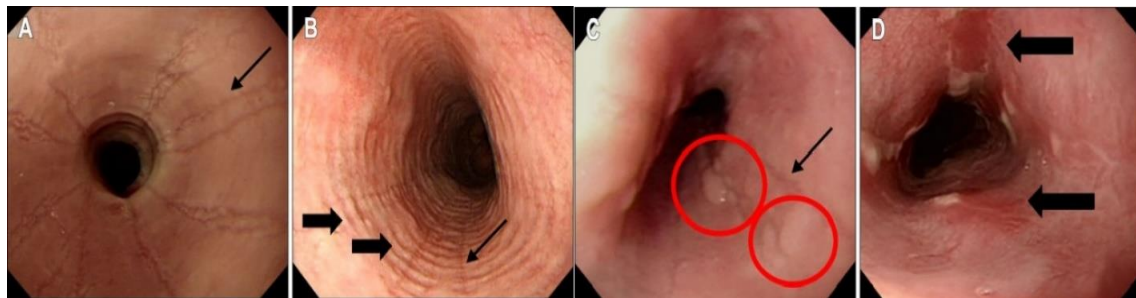


Figura 2. Alterações na EDA. Apresentam-se alguns dos achados num doente com EoE, nomeadamente (A) estrias lineares, (B) estrias lineares (seta fina) e anéis concêntricos (setas grossas), (C) estrias lineares (seta) e nódulos (círculos), e (D) lacerações longitudinais (setas). (Fonte: The Korean Journal of Gastroenterology. *Clinical Implications of Endoscopically Suspected Eosinophilic Esophagitis*. 2010 [11].)

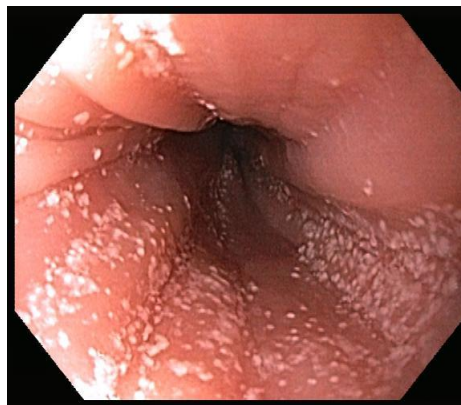


Figura 3. Mucosa esofágica com sinais de inflamação ativa, destacando-se exsudados esbranquiçados, estrias lineares e perda da rede vascular normal do esôfago. (Fonte: Shahan Fernando, Glenn T Furuta. *Eosinophilic Esophagitis: The Only Constant Thing is Change*. World Gastroenterology Organisation [12].)

A biópsia da mucosa esofágica é essencial para o diagnóstico de EoE. É recomendado que se obtenham seis biópsias e que sejam cobertos os três terços da parede esofágica (duas biópsias por cada terço). Considera-se que se está na presença de infiltração eosinofílica significativa quando existem 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA), em pelo menos uma biópsia da mucosa esofágica (com regime terapêutico antiácido prévio para exclusão de DRGE - ver Tratamento). Outras

características histológicas que apoiam o diagnóstico de EoE são a presença de microabcessos, hiperplasia da camada basal, alongamento papilar, inflamação e fibrose da lâmina própria, bem como a evidência de desgranulação de eosinófilos. É importante ter em conta que é necessário excluir outras patologias que possam causar eosinofilia não confinada ao esôfago, sendo também, para esse efeito, necessária a obtenção de amostras do estômago e duodeno [2,3,7].

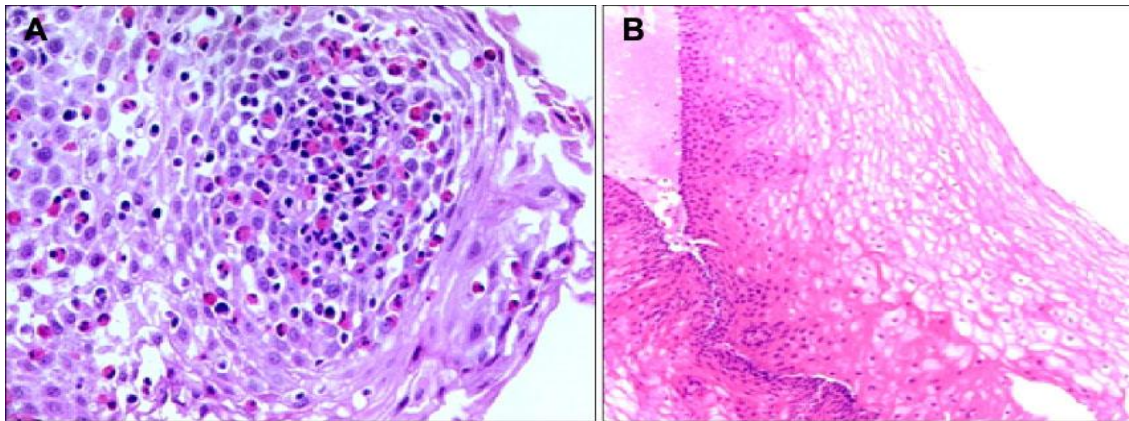


Figura 4. Aspeto microscópico da mucosa esofágica, observado através da coloração de hematoxilina-eosina, apresentando: (A) infiltração eosinofílica significativa e (B) a mesma mucosa após instituição de regime terapêutico com inibidores da bomba de prótons, num fenótipo de EoE que respondeu bem a esta classe de fármacos. (Fonte: Lee et al. *Clinical Implications of Endoscopically Suspected Eosinophilic Esophagitis*. The Korean Journal of Gastroenterology. 2010 [11].)

Outros exames complementares de diagnóstico e respetivos achados são apresentados no Quadro 2, podendo fornecer informações adicionais. Não é, contudo, recomendada a sua utilização sistemática na avaliação de doentes com suspeita de EoE. A pHmetria poderá ser um exame útil na exclusão de DRGE, em alternativa à prova terapêutica de supressão ácida com inibidores da bomba de prótons (IBP's).

	Alterações	Utilidade/Observações
Análises laboratoriais	- Eosinofilia periférica (5-50%) - Níveis elevados de IgE (até 70%)	Muitos doentes com EoE apresentam outras patologias com fundo atópico que podem justificar estes achados.
pHmetria		Usada para exclusão de DRGE.
Manometria esofágica	- Alterações como esfíncter esofágico inferior hipotónico ou hipertónico (encontradas em mais de metade dos doentes observados).	Sem valor diagnóstico, pouco específico.
Estudos de imagem do abdómen superior	- Bridas, diminuição do calibre do esófago, malrotação, hérnia do hiato esofágico.	Muitas vezes discordantes com a endoscopia. Maior utilidade na idade pediátrica, para exclusão de outras patologias.

Quadro 2. Outros exames complementares de diagnóstico e respetivos achados. (Adaptado de: Coughlin et al. *Eosinophilic esophagitis*. 2011 ^[3].)

Diagnóstico diferencial

Um ponto importante para o diagnóstico de EoE consiste na exclusão de outras patologias, nomeadamente DRGE, o que pode ser um desafio tendo em conta que existe uma grande sobreposição de sintomas e alterações nos exames complementares de diagnóstico. O que se recomenda é uma prova terapêutica empírica com IBP's (ver Tratamento) de maneira a avaliar se houve melhoria do quadro clínico, o que seria mais sugestivo de DRGE. No entanto, este aspeto tem sido controverso uma vez que se tem identificado um fenótipo de EoE que apresenta boa resposta à terapêutica com IBP's, tal como sucede na DRGE. O Quadro 3 apresenta alguns aspetos que podem ajudar a fazer a distinção entre EoE e DRGE.

Existem outras doenças que fazem diagnóstico diferencial com a EoE, como a alergia alimentar, a gastrite (nomeadamente a gastrite a *Helicobacter pylori*), a gastroenterite eosinofílica, a estenose esofágica, a esofagite iatrogénica, a infeção parasitária, a esofagite viral ou fúngica, a doença inflamatória intestinal e as doenças do tecido conjuntivo ^[7].

	ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	DRGE
CARACTERÍSTICAS	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de disfunção esofágica tipicamente intermitentes pHmetria tipicamente normal no esófago distal Terapia com IBP's em doses elevadas sem melhoria clínica Biópsia da mucosa esofágica com 15 ou mais eosinófilos por CGA 	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de disfunção esofágica persistentes pHmetria - refluxo gastroesofágico moderado a grave Terapia com IBP's em doses elevadas com melhoria clínica Biópsia da mucosa esofágica com menos de 10 eosinófilos por CGA

Quadro 3. Características que podem auxiliar na distinção entre EoE e DRGE. (Adaptado de: Dias et al. *Esofagite eosinofílica: atualização e contribuição da endoscopia*. Boletim Científico de Pediatria. 2012 [7].)

TRATAMENTO

O tratamento da EoE assenta em três pilares: evicção do estímulo alérgico, controlo sintomático e indução e manutenção da remissão da doença, de forma a prevenir as complicações decorrentes do processo inflamatório. A melhoria sintomática, por si só, não consegue predizer com fiabilidade um bom prognóstico evolutivo e resposta à terapêutica, não se correlacionando com o panorama histopatológico [2,3,7].

O tratamento da EoE engloba várias abordagens, consistindo em intervenção na dieta alimentar, tratamento farmacológico e, em casos mais graves e emergentes, tratamento endoscópico com eventual dilatação esofágica. O tratamento de outras doenças alérgicas e a evicção de aeroalergénios não deverão ser descurados, uma vez que poderão ter relevância na evolução da doença [7].

A resposta à terapêutica deve ser verificada não só através da melhoria sintomática, mas também com a realização de endoscopias e biópsias de controlo. Apesar de ainda não ter sido estabelecida uma periodicidade, alguns autores defendem que esta vigilância deve ser realizada 12 semanas após a instituição ou alteração de um regime terapêutico [6,8,9].

Intervenção na dieta

Por se admitir que a causa da EoE é uma reação inflamatória imunomediada em resposta a determinados alimentos, faz sentido que uma das intervenções incida na

alimentação, com a evicção desses alimentos. Existem três opções no que diz respeito a esta modalidade terapêutica. Na primeira, opta-se por retirar da dieta os alimentos frequentemente associados a respostas alérgicas, sendo estes o leite, ovo, peixe/marisco, frutos secos/amendoim, soja e trigo. Esta dieta de eliminação, a *six-food elimination diet*, tem-se provado eficaz como ferramenta não apenas terapêutica, mas também diagnóstica. Alguns estudos também demonstraram eficácia de uma dieta de eliminação de quatro alimentos (leite, ovo, legumes, trigo - *four-food elimination diet*). A segunda opção baseia-se na evicção de alimentos com base numa avaliação alergológica prévia por testes de hipersensibilidade cutânea (p. ex: teste PRICK) ou doseamento de IgE's totais e específicas (teste RAST, *radioallergosorbent test*). A terceira trata-se de uma dieta elementar baseada numa fórmula de aminoácidos, eliminando-se as proteínas da dieta (e, conseqüentemente, os antigénios). Esta última opção tem sido relatada como bastante eficaz na idade pediátrica, embora, nas crianças, esta alimentação implique ser feita por sonda nasogástrica. Apresenta ainda as desvantagens de ter um sabor desagradável e custos elevados, constituindo uma abordagem difícil na população adulta [2,6,8].

O passo seguinte, caso se verifique melhoria sintomática e histológica, é a reintrodução progressiva de alimentos. Reintroduz-se um alimento de cada vez, repetindo-se a endoscopia e biópsia cerca de 8 a 12 semanas após. Se se constatar uma melhoria, repete-se este passo para outro alimento e assim sucessivamente. Se for relatado um agravamento dos sintomas com determinado alimento, este é retirado da dieta, não se realiza endoscopia e introduz-se outro alimento após melhoria sintomática. Se, por outro lado, apesar de não haver agravamento dos sintomas do doente, a endoscopia/biópsias apresentarem alterações, o alimento é retirado apenas se existirem alterações significativas nestes exames (p. ex.: diminuição do calibre do esófago, estrias lineares, fibrose e/ou eosinofilia na extensão de todo o esófago) [8].

Apesar da sua eficácia a longo prazo não estar comprovada, a intervenção na dieta parece ser uma alternativa terapêutica não farmacológica bastante satisfatória, especialmente na idade pediátrica. Já em adultos existem menos estudos que comprovem esta eficácia, mas dada a grande prevalência de atopia neste grupo etário justifica-se a utilização desta abordagem em doentes com sensibilização comprovada, permitindo evitar, quando eficaz, a utilização de uma abordagem farmacológica por longos períodos e os seus efeitos adversos.

A intervenção na dieta não é uma abordagem fácil, uma vez que apresenta riscos de déficits nutricionais, a sua instituição é complicada para os pais/famílias, pode ter repercussões psicológicas e resultar numa adversão alimentar desnecessária. Em certos casos, poderá ser necessária suplementação nutricional e referenciação a nutricionista [2].

Tratamento farmacológico

Inibidores da bomba de prótons

Como já foi referido, o diagnóstico de EoE pressupõe a realização prévia de um ciclo empírico de supressão ácida em doses elevadas. É recomendado um esquema com IBP (p. ex.: omeprazol) na dose de 20-40mg, duas vezes por dia, durante dois meses (em crianças, 1-2mg/kg/dia, até um máximo de 40-80mg/dia), ou equivalente. O expectável é que, em doentes com EoE, esta terapia não seja muito eficaz na melhoria sintomática. No entanto, tem-se verificado que certos doentes possuem uma variante fenotípica da doença que responde bem aos IBP's, acreditando-se que a inflamação da EoE torne o esófago mais sensível à exposição ácida fisiológica, ou seja, mesmo em doentes que não tenham DRGE. Está também relatado um efeito anti-inflamatório dos IBP's, tendo sido comprovada a supressão da IL-13 [1,6,10].

Corticóides tópicos

Os corticóides tópicos são eficazes na indução da remissão da doença, tanto na população adulta como na pediátrica. São o tratamento primário quando os testes alérgicos não identificam alimentos como possíveis desencadeantes. Verificou-se a melhoria clínica e histológica num período de 4 a 12 semanas em 75% das crianças e 62% dos adultos [2]. No entanto, observaram-se recidivas numa grande proporção dos casos em que houve interrupção do tratamento, sendo necessário, nestes casos, instituir um esquema de manutenção de longa duração, ou encontrar uma outra alternativa terapêutica. Nos doentes que respondem bem a esta modalidade, o tratamento a longo prazo é eficaz na manutenção da remissão numa proporção significativa dos mesmos.

As duas formulações mais estudadas, tanto em adultos como em crianças, são a fluticasona em inalador pressurizado, deglutida (na dose de 88-440 ug/dia em crianças e de 880-1760ug/dia em adultos) e a budesonida em suspensão oral viscosa (na dose de 1mg/dia em crianças e 2 mg/dia em adultos, associada a 5g de sucralose) [1,2,6,10].

Esta terapêutica apresentou como efeitos adversos a candidíase esofágica (em 15% dos casos) e esofagite herpética (em raros casos). Em doses mais altas, observaram-se alguns efeitos adversos sistêmicos dos corticóides [6,10].

Corticóides sistêmicos

O tratamento com corticóides sistêmicos é eficaz em atingir melhora clínica e histológica por volta da 4ª semana de tratamento. No entanto, 40% dos doentes tratados desta forma apresentaram efeitos adversos sistêmicos relacionados com esta classe de fármacos (hiperfagia, aumento de peso, síndrome de Cushing). Por este motivo, são apenas recomendados em casos de EoE grave e refratária ao tratamento com corticóides tópicos e outras modalidades terapêuticas [2,6,10].

Outros agentes farmacológicos

Os agentes imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), em poucos casos, podem induzir e manter a remissão da EoE. Fármacos antialérgicos (cromoglicato de sódio, anti-histamínicos) e biológicos não apresentaram um efeito significativo na melhora de sintomas e na remissão da doença a nível histológico, não estando, portanto, recomendados [3].

Tratamento endoscópico

A intervenção endoscópica com dilatação não deve ser usada como tratamento de primeira linha, não atuando no processo inflamatório de base. É reservada aos doentes que apresentem sintomatologia acentuada, com estreitamento do esófago e estenoses fixas que causem impactação alimentar. Pretende-se que o diâmetro do esófago se situe entre os 15 e os 18 milímetros, devendo-se em cada sessão dilatar-se um máximo de 3 milímetros [2]. Ainda que relativamente segura, tem o risco de desencadear dor, lacerações profundas, hemorragia e perfuração do esófago. A endoscopia rígida está associada a um maior risco de perfuração e, portanto, deve ser evitada ou realizada com cautela [2,10].

CONCLUSÕES

A EoE é uma patologia alérgica crónica, com sintomas relacionados com disfunção esofágica, resultante da infiltração eosinofílica da mucosa da parede do esófago.

A EoE é uma doença imunomediada e está relacionada com outras doenças alérgicas em grande parte dos doentes. A associação da elevada incidência de EoE em doentes pediátricos com patologia ORL deve alertar os especialistas desta área para estarem mais sensibilizados a esta patologia, de maneira a contribuírem para um diagnóstico correto e precoce. Esta doença pode também contribuir para alguns casos de laringite, disfonia e tosse crónica, refratárias ao tratamento.

A EoE acomete mais o sexo masculino e caucasianos, não poupando nenhuma faixa etária. As crianças apresentam-se mais frequentemente com sintomas de náuseas, vômitos e recusa alimentar e o adulto apresenta-se com episódios de disfagia e impactação alimentar.

O diagnóstico resulta da junção de um quadro clínico suspeito a uma EDA com alterações sugestivas e biópsias da parede do esófago com eosinofilia significativa, mediante exclusão prévia de outras patologias que possam justificar os achados nos exames complementares de diagnóstico e o quadro clínico, destacando-se a DRGE.

O tratamento da EoE envolve alterações na dieta, com exclusão dos potenciais alimentos desencadeantes, terapêutica farmacológica com corticóides tópicos e IBP's, e terapêutica endoscópica com dilatação quando o doente apresenta sintomatologia e estenoses significativas.

É importante um diagnóstico correto e precoce desta patologia, uma vez que, se não tratada adequada e atempadamente, é causa de grande morbilidade e repercussões na qualidade de vida destes doentes.

AGRADECIMENTOS

A primeira pessoa a quem quero agradecer, que aceitou com bastante abertura a opção de realizar este trabalho final de mestrado na área de ORL, é ao professor Óscar Dias. Agradeço também o seu apoio, orientação e ajuda na disponibilização de material útil à elaboração do presente trabalho, num tema que ainda passa um pouco despercebido na prática clínica atual e sobre o qual existe menos material quando comparado com tópicos mais comuns.

Agradeço também aos meus colegas, que me foram ajudando e dando o seu parecer sobre dúvidas que foram surgindo ao longo da realização do trabalho.

Por último, não posso deixar de agradecer também aos meus amigos e família, que lidam comigo nas alturas de maior pressão e stress e têm sempre uma palavra amiga de incentivo para me dar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfredo J Lucendo, Javier Molina-Infante, Ángel Arias, Ulrike von Arnim, Albert J Bredenoord, Christian Bussmann, Jorge Amil Dias, Mogens Bove, Jesús González-Cervera, Helen Larsson, Stephan Miehlke, Alexandra Papadopoulou, Joaquín Rodríguez-Sánchez, Alberto Ravelli, Jukka Ronkainen, Cecilio Santander, Alain M Schoepfer, Martin A Storr, Ingrid Terreehorst, Alex Straumann, Stephen E Attwood (2017). *Guidelines on eosinophilic esophagitis evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults*. United European Gastroenterology Journal. 2017, Vol. 5(3) 335–358.
2. Antonio Rodríguez-Valiente, Carmen Górriz-Gil, Ithzel M. Villarreal, José R. García-Berrocal, Óscar Álvarez-Montero, Marta Magaz (2015). *Eosinophilic Esophagitis: A Relevant Entity for the Otolaryngologist*. Acta Otorrinolaringol Española. 2016; 67(3):167-178.
3. Andrew Coughlin, Patricia Maeso, Harold Pine (2011). *Eosinophilic esophagitis*. Grand Rounds Presentation, The University of Texas Medical Branch, Department of Otolaryngology. 2011.
4. Amy E Hamaker (2017). *Otolaryngologists Well-Positioned for Diagnosis, Treatment of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis*. ENTtoday. 2017.
5. Elizabeth A. Kelly, David Linn, Robert H. Chun, Kristina L. Keppel, Richard J. Noel (2015). *Otolaryngologic surgeries are frequent in children with eosinophilic esophagitis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015 May; 124(5): 355–360.
6. Mariana Couto, Susana Rodrigues, Susana Piedade, Ângela Gaspar, Mário Morais-Almeida, Guilherme Macedo (2011). *Esofagite eosinofílica*. Acta Médica Portuguesa. 2011; 24:949-960.

7. Eduardo Dias, Renata Guedes, Marina Adami, Cristina Ferreira (2012). *Esofagite eosinofílica: atualização e contribuição da endoscopia*. Boletim Científico de Pediatria. 2012; Vol.1, Nº1.
8. Peter A L Bonis, Glenn T Furuta (2017). *Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis*. UpToDate. 2018.
9. Seema S Aceves (2017). *Dietary management of eosinophilic esophagitis*. UpToDate. 2018.
10. Peter A L Bonis, Glenn T Furuta (2017). *Treatment of eosinophilic esophagitis*. UpToDate. 2018.
11. Keun Man Lee, Hyun Chul Lim, Jie-Hyun Kim, Young Hoon Yoon, Hyojin Park, Sang In Lee (2010). *Clinical Implications of Endoscopically Suspected Eosinophilic Esophagitis*. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2010 Nov;56(5):285-292.
12. Shahan Fernando, Glenn T Furuta. *Eosinophilic Esophagitis: The Only Constant Thing is Change*. World Gastroenterology Organisation. (Consultado em abril de 2018)
13. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition, McGraw-Hill Education.